



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 12 061.0

Anmeldetag: 18. März 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Kombination von Phenylcarbonsäureamiden mit
Blockern des IK_r-Kanals und deren Verwendung
zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien

IPC: C 07 C, A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 10. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

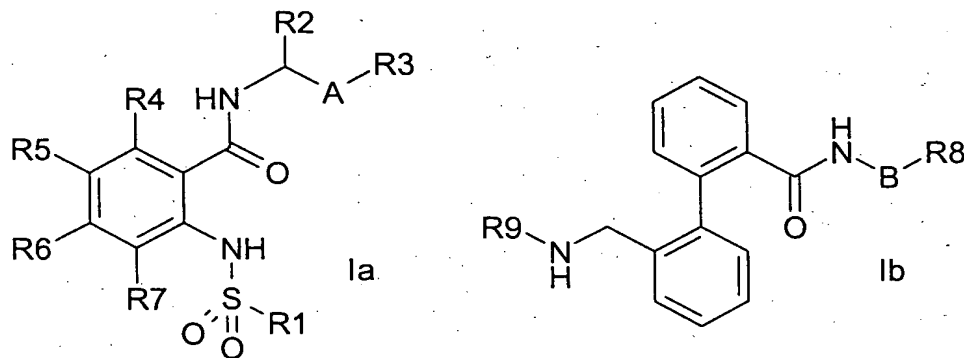
Faust

Beschreibung

- 5 Kombination von Phenylcarbonsäureamiden mit Blockern des IK_r -Kanals und deren Verwendung zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien.

Die Erfindung betrifft die Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanal-Blockern, wie zum Beispiel Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Azimilide,

- 10 Amiodarone, E4031, Clofilium, Ambasilide, MS551, Tedisamil, Bertosamil oder Quinidin, und aus einem oder mehreren $Kv1.5$ -Blockern, insbesondere Phenylcarbonsäureamiden der Formeln Ia und/oder Ib



- und/oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon und die Verwendung der
15 Kombination zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien.

- Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1
20 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer
25 Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T. J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K^+ -Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" IK zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: IK_r , IK_s und IK_{ur} .

Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (zum Beispiel Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal IK_r , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die IK_r -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{ur} (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem $Kv1.5$ -Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des IK_{ur} -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von IK_r bzw. IK_s eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar.

Im Gegensatz zu IK_r und IK_s , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{ur} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des IK_{ur} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_r oder IK_s das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den

- 5 Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of
10 human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

- Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{ur} -Stroms bzw. $Kv1.5$ -Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher nicht verfügbar. Viele Patentanmeldungen beschreiben jedoch Verbindungen, die aufgrund ihrer blockierenden Wirkung auf
15 den $Kv1.5$ -Kanal als vorhofselektive Antiarrhythmika wirken. Zum Beispiel beschreibt die Patentanmeldung WO 0125189 unter anderem Biphenylcarbonamide als $Kv1.5$ Blocker. Die Anmeldungen WO 02088073 und WO 02100825 beschreiben Anthranilsäureamide als $Kv1.5$ Blocker zur Behandlung von Arrhythmien.

- 20 Es wurde nun überraschend gefunden, dass die antiarrhythmische Wirkung auf den kranken Herzvorhof von $Kv1.5$ -Blockern wie zum Beispiel Verbindungen der Formel Ia und Ib durch gleichzeitige Gabe eines IK_r -Kanal-Blockers synergistisch verstärkt werden kann.

- 25 Die gleichzeitige Gabe eines $Kv1.5$ -Blockers mit einem IK_r -Kanal-Blocker wie zum Beispiel Ibutilide führt am normalen, d.h. gesunden, Vorhof lediglich zu einer Addition der Einzeleffekte. Im flimmernden Herzvorhof kommt es jedoch im Verlaufe von 1 bis 4 Tagen zu einer Veränderung der Ionenkanalzusammensetzung (Elektrisches Remodelling). Unter diesen Bedingungen, die die Situation am
30 flimmernden Patienten besser widerspiegeln als der gesunde Vorhof, ist die Wirkung des IK_r -Blockers allein deutlich reduziert. Es wurde überraschend gefunden, dass IK_r -Kanalblocker, die alleine im remodellierten Zustand eine deutlich

reduzierte Wirkung auf die Refraktärzeit zeigen, in Kombination mit dem IK_{ur} -Blocker wieder voll Refraktärzeit-wirksam werden. Das heißt, die Blockade des IK_{ur} stellt offenbar die im chronischen Flimmern verloren gegangene Wirkung der IK_r -Blocker wieder her. Eine Kombination von einem IK_r -Kanalblocker mit einem Kv1.5-

- 5 Blocker führt deshalb zu einer deutlich überadditiven Verstärkung der Wirkung auf die atriale effektive Refraktärzeit (AERP). Da die Verlängerung der AERP einen anerkannten Surrogatparameter für die antiarrhythmische Wirkung einer Substanz darstellt, ist hiermit auch die synergistische antiarrhythmische Wirkung der Kombination belegt.

10

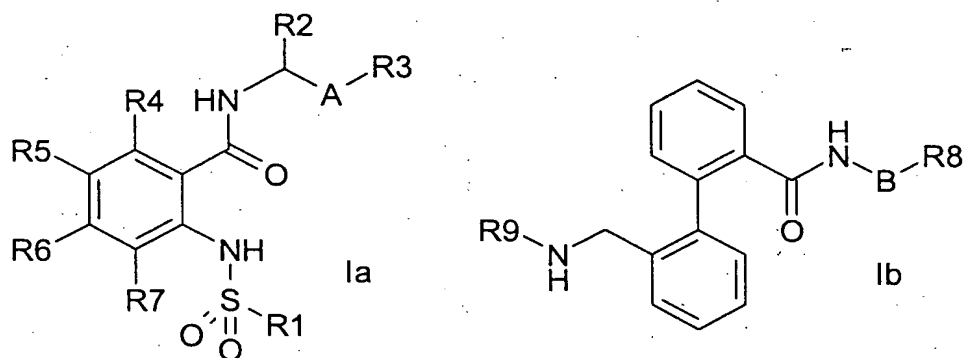
Die überraschend starke Wirkung der Kombination auf die Verlängerung der effektiven Refraktärzeit führt auch zu einer wesentlich höheren Erfolgsrate bei der Kardioversion. Ein persistierendes Flimmern, also ein Flimmern, das schon länger als einen Monat auftritt, kann durch kein bekanntes Medikament beendet werden.

- 15 Die IK_r -Blocker wie zum Beispiel Ibutilide oder Dofetilide allein führen in diesem Modell lediglich zu einer leichten Verlängerung der Zykluslänge des atrialen Flimmerns (Atrial Fibrillation Cycle Length = AFCL), jedoch zu keiner Terminierung des Flimmerns. Mit dem Kv1.5-Blocker des Beispiels 1 allein gelang in der Dosierung von zum Beispiel 10 mg/kg eine Kardioversion. Die Kombination von der
- 20 Verbindung des Beispiels 1 und Ibutilide oder Dofetilide, zum Beispiel, hingegen führte jedoch überraschenderweise bereits bei Verabreichung des Kv1.5-Blockers in Dosen von zum Beispiel 0,3 bis 3 mg/kg zusammen mit sehr niedrigen Dosen (zum Beispiel 10 µg/kg) des IK_r -Kanalblockers zu einer Terminierung des Flimmerns. Die Kombination der beiden Wirkprinzipien ermöglicht somit eine deutliche Reduzierung
- 25 der einzusetzenden Wirkstoffdosen und damit ein erheblich verbessertes Verhältnis aus gewünschten Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen.

- Die hier beschriebenen Kombinationen von Kv1.5- und IK_r -Blockern können deshalb verwendet werden als hochwirksame Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem
- 30 Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, zum Beispiel Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern. Die Kombinationen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus

(Kardioversion). Durch die deutlich verstärkte Wirkung der Kombination können auch Patienten mit persistierendem Flimmern kardiovertiert werden, die bisher einer medikamentösen Behandlung nicht zugänglich waren. Darüber hinaus reduzieren die Kombinationen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

Die Erfindung betrifft die Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib



worin bedeuten

R(1) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen oder Chinolinyll,

R(2) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;

R(3) Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 , Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

A $-C_nH_{2n}-$;

n 0, 1 oder 2;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

B $-C_mH_{2m}-$;

m 1 oder 2;

R(8) Alkyl mit 2 oder 3 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃,
Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(9) C(O)OR(10) oder COR(10);

R(10) -C_xH_{2x}-R(11);

5 x 0, 1 oder 2;

R(11) Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder
3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

10 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen.

Bevorzugt ist die Kombination aus einem oder mehreren IK_r-Kanalblockern und aus
einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder
physiologisch verträglicher Salze davon, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt sind aus
15 der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Azimilide, Amiodarone, E4031,
Clofilium, Ambasilide, MS551, Tedisamil, Bertosamil oder Quinidin.

Besonders bevorzugt ist die Kombination aus einem oder mehreren IK_r-
20 Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib
und/oder physiologisch verträglicher Salze davon, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt
sind aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin.

25 Ganz besonders bevorzugt ist die Kombination aus einem oder mehreren IK_r-
Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib
und/oder physiologisch verträglicher Salze davon, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt
sind aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin,

30 und wobei die Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib ausgewählt sind aus der
Gruppe

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid,

2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-

5 benzylamid,

(S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid,

10 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und/oder deren physiologisch verträglichen Salze.

Speziell bevorzugt sind folgende Kombinationen aus IK_r -Kanalblockern und aus Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib, wobei die Komponenten auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen können:

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Ibutilide,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Dofetilide,

20 2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Ibutilide,

25 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Ibutilide,

30 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Dofetilide,

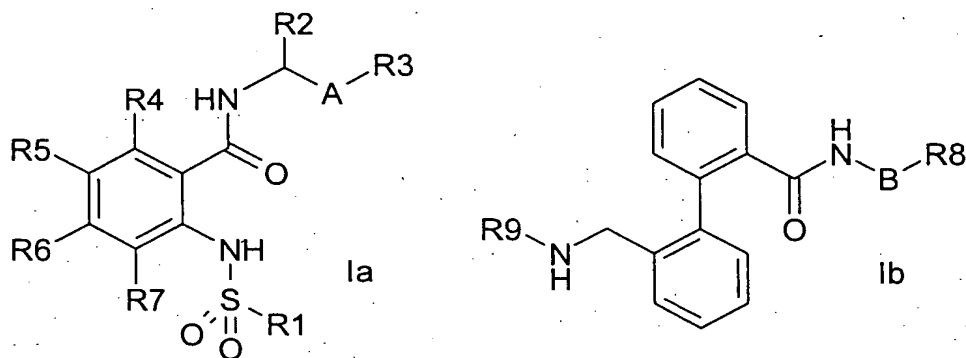
2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Amiodarone,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Ibutilide,
(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und
Dofetilide,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid

und Amiodarone.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung eines oder mehrerer IK_r -
Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia
und/oder Ib



zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer
Fibrillation oder atrialem Flattern,
worin bedeuten

R(1) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen oder Chinolinyll,

R(2) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;

R(3) Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 ,
Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

A $-C_nH_{2n}-$;

n 0, 1 oder 2;

R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, Alkyl mit 1, 2
oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

B $-C_mH_{2m}-$;

m 1 oder 2;

R(8) Alkyl mit 2 oder 3 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,
wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃,
Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

5 R(9) C(O)OR(10) oder COR(10);

R(10) -C_xH_{2x}-R(11);

x 0, 1 oder 2;

R(11) Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten

10 ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder
3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen.

Bevorzugt ist die Verwendung eines oder mehrerer IK_r-Kanalblocker zusammen mit
15 einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder eines
physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur
Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern, wobei die
IK_r-Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe

20 Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Azimilide, Amiodarone, E4031,
Clofilium, Ambasilide, MS551, Tedisamil, Bertosamil oder Quinidin.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung eines oder mehrerer IK_r-Kanalblocker
zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib
und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines
25 Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem
Flattern, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe
Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung eines oder mehrerer IK_r-
30 Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia
und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung

eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern, wobei die IKr-Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin und wobei die Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib ausgewählt sind aus der

5 Gruppe

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid,

2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-
10 benzylamid,

(S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid,

15 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und/oder deren physiologisch verträglichen Salzen.

Speziell bevorzugt ist die Verwendung folgender Kombinationen aus IKr-

Kanalblockern zusammen mit Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib zur

20 Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern, wobei die Komponenten auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen können:

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Ibutilide,

25 2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Dofetilide,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und

30 Ibutilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Ibutilide,

- 5 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Amiodarone,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Ibutilide

- 10 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Dofetilide,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Amiodarone.

- 15 Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_nH_{2n} , C_mH_{2m} und C_xH_{2x} . Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, zum Beispiel in einem Alkoxyrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl oder n-Pentyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, zum Beispiel Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.
- 20

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl.

25

Chinolinyl umfaßt 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, wobei der 8-Chinolylrest bevorzugt ist.

30

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position. Entsprechendes gilt analog auch für die Pyridylreste.

Bei Disubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Enthalten die Verbindungen der Formel Ia oder Ib eine oder mehrere saure oder
5 basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyklen, so gehören
auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur
Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die
Verbindungen der Formel Ia an der Sulfonamidgruppe deprotoniert werden und
beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder
10 als Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen
Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel Ia oder Ib,
die einen Pyridin- oder Chinolinsubstituent enthalten, können auch in Form ihrer
physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder
organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride,
15 Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate,
Malate, Gluconate usw.

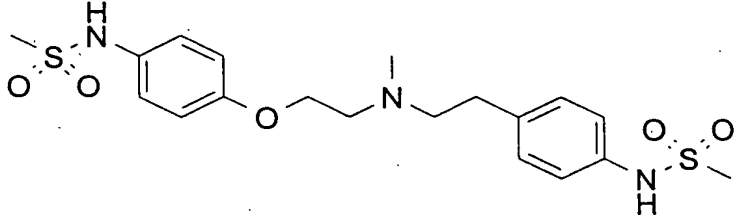
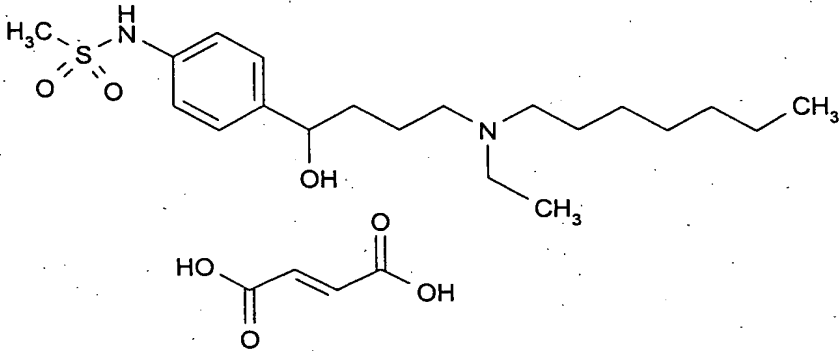
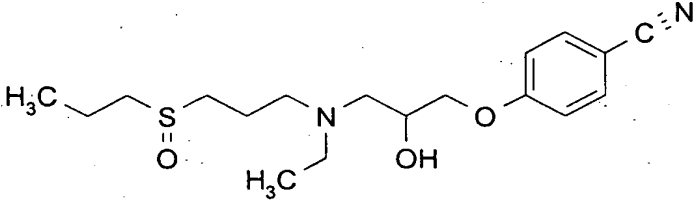
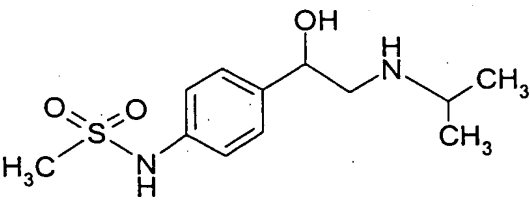
Entsprechend können die IK_P -Kanalblocker in Form ihrer physiologisch verträglichen
Salze eingesetzt werden.

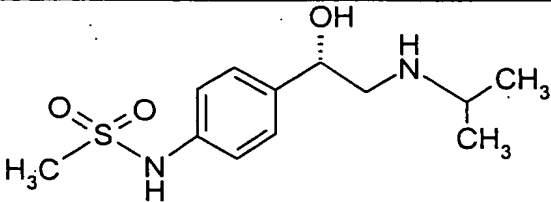
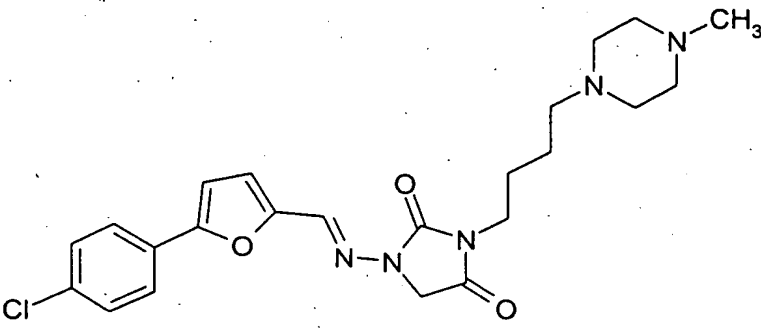
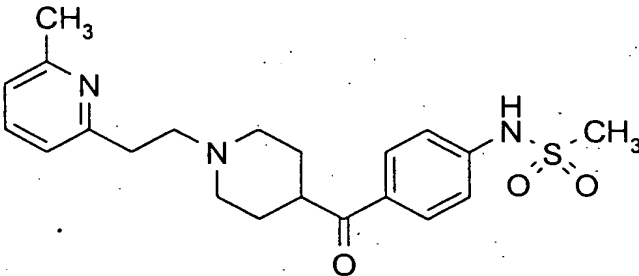
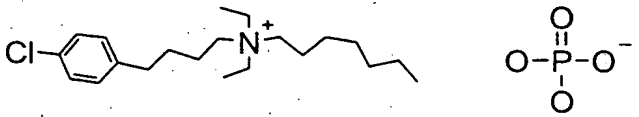
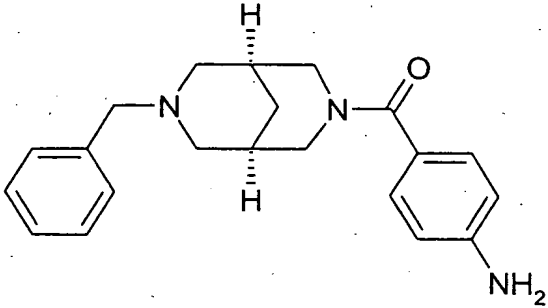
20

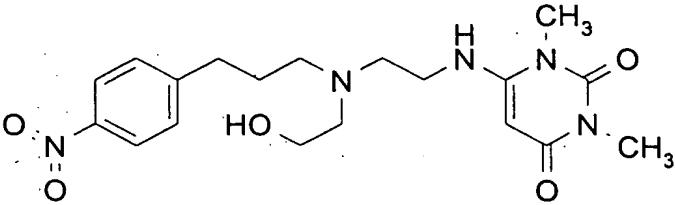
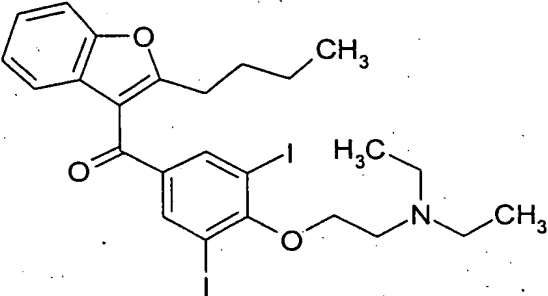
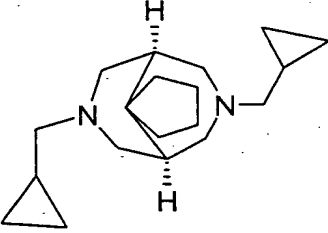
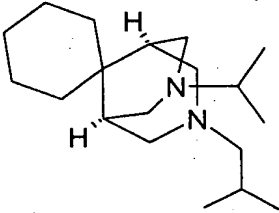
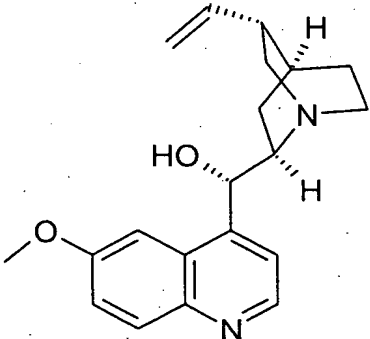
Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in
stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel Ia oder Ib
ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die
S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle
25 möglichen Stereoisomeren, zum Beispiel Enantiomere oder Diastereomere, und
Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel
Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere
zum Beispiel gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch
als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden
30 Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu
der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls
durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder zum Beispiel
durch Verwendung isomerenreiner Synthesebausteine erfolgen.

Als geeignete IK_F -Kanalblocker können zum Beispiel die in Tabelle 1 aufgeführten Substanzen verwendet werden.

Tabelle 1: Namen und Strukturformeln von exemplarischen IK_F -Kanalblockern

Name	Struktur
Dofetilide	
Ibutilide	
Almokalant	
dl-Sotalol	

d-Sotalol	
Azimilide	
E4031	
Clofilium	
Ambasilide	

MS551	 H - Cl
Amiodarone	
Tedisamil	
Bertosamil	
Quinidin	

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formeln Ia und Ib und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze können somit zusammen mit einem oder mehreren IK_r -Kanalblocker am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen in vorteilhafter Weise als Arzneimittel verwendet werden, insbesondere zur Behandlung von atrialen Arrhythmien.

Die Kombination der beiden Wirkstoffe kann derart erfolgen, dass Wirkstoffe der Formel Ia und/oder Ib und ein oder mehrere IK_r -Kanalblocker zusammen in einem Medikament verabreicht werden oder dass ein Medikament, welches einen oder mehrere Wirkstoffe der Formel Ia und/oder Ib enthält und ein separates Medikament, das einen oder mehrere IK_r -Blocker enthält, gleichzeitig oder nacheinander in jeder Reihenfolge verabreicht werden. Eine Verabreichung nacheinander schließt auch eine Kombination ein, bei der die einzelnen Medikamente zu unterschiedlichen Zeiten und auf unterschiedlichen Wegen verabreicht werden, um einen besseren Effekt zu erzielen. Es kann aber auch zweckmäßig sein, zunächst eine geeignete Dosis des einen Medikamentes zu verabreichen und anschließend das andere Medikament solange zu verabreichen, zum Beispiel durch Infusion, bis der gewünschte Kombinationseffekt, zum Beispiel die Kardioversion in den Sinusrythmus, eingetreten ist. Je nach den Gegebenheiten des Einzelfalles kann es günstiger sein, den oder die Wirkstoffe der Formel Ia und/oder Ib und einen oder mehrere IK_r -Kanalblocker in Form eines pharmazeutischen Kombinationspräparats zu verabreichen, in dem die beiden Wirkstoffe in einem festen Mengenverhältnis vorliegen, oder sie in Form von separaten pharmazeutischen Einzelpräparaten zu verabreichen. Im letzteren Falle, in dem das Mengenverhältnis der beiden Wirkstoffe variiert werden kann, können sich die Einzelpräparate in geeigneter Primärverpackung und gegebenenfalls zusammen mit einer auf die erfindungsgemäße Verwendung verweisenden Gebrauchsanweisung in einer gemeinsamen Verpackung befinden, oder die Einzelpräparate können sich gegebenenfalls jeweils zusammen mit auf die erfindungsgemäße Verwendung verweisenden Gebrauchsanweisungen in getrennten Verpackungen befinden. Alle derartigen Erzeugnisse und Herrichtungsarten werden von der vorliegenden Erfindung umfasst. Gegenstand der Erfindung ist also beispielsweise ein Erzeugnis enthaltend eine Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanalblockern und aus

einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder physiologisch verträglicher Salze davon zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.

5

Das Gewichtsverhältnis von den Wirkstoffen der Formel Ia und/oder Ib zu dem oder den IK_r -Kanalblockern in den erfindungsgemäßen Kombinationen liegt üblicherweise in einem Bereich von 10000 : 1 bis 1 : 1, bevorzugt zwischen 100 : 1 und 5 : 1,

- 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formeln Ia und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträgliche Salzes davon und eines oder mehrer IK_r -Blocker zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, die eine oder mehrere der Verbindungen Ia und/oder Ib und eine oder mehrere der IK_r -Kanal-Blocker als wirksame Komponenten neben üblichen, pharmazeutisch
- 15 einwandfreien Trägerstoffen enthalten, und deren Verwendung als Medikament zur Behandlung von beispielsweise atrialen Arrhythmien.

- Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen (Kombinationspräparat), die als aktiven Bestandteil eine wirksame
- 20 Dosis mindestens einer Verbindung des Beispiels 1a und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und mindestens eines IK_r -Kanalblockers und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.
- 25 Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze und der IK_r -Kanalblocker und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

- 30 Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Wirkstoffe und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen in eine geeignete Darreichungsform

bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann. Entsprechendes gilt auch für pharmazeutische Zubereitungen, die die beiden Wirkstoffe Kv1.5-Blocker und IK_F-Blocker und/oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze separat enthalten.

5

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Kombinationen aus Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und aus einem oder mehreren IK_F-Blockern und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten bzw. die in Kombination eingesetzten Einzelkomponenten, können zum Beispiel oral, parenteral, intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall abhängig ist.

10

Beansprucht werden insbesondere Kombinationspräparate aus Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze und einem oder mehreren IK_F-Blockern und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Behandlung von atrialen Arrhythmien wie Vorhof-Flimmern und Vorhof-Flattern.

15

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln,

20

Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

25

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige

30

Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen zum Beispiel Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für
5 andere Applikationsformen, sind zum Beispiel Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie
10 Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten
15 Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet zum Beispiel Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch
20 unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3
25 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung der erfindungsgemäß zu verabreichenden Wirkstoffe der aktiven Verbindungen bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls
30 anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder chronisch

therapiert wird oder Prophylaxe betrieben wird. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, zum Beispiel durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein. Wenn die

- 5 Erfindungen am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel verwendet werden.

Die Dosierung des Kv1.5-Blockers der Formel Ia und/oder Ib kann üblicherweise im Bereich von 1 mg bis 1 g pro Tag und pro Mensch (bei etwa 75 kg Körpergewicht)
 10 variieren, bevorzugt von 5 bis 750 mg pro Tag und Mensch. Bei dem IK_F-Blocker kann die Dosis üblicherweise zwischen 1 µg und 10 mg pro Tag und Mensch variieren, bevorzugt zwischen 5 bis 500 µg pro Tag und Mensch. Es können aber auch höhere Dosen angebracht sein.

- 15 Bei der erfindungsgemäßen Kombinationsbehandlung können der oder die Kv1.5-Blocker und der oder die IK_F-Blocker und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze in geringeren Dosen verabreicht werden als bei Verabreichung nur eines der beiden Wirkstoffe

- 20 Bei der erfindungsgemäßen Kombinationsbehandlung kann die Tagesdosis der Wirkstoffe auf einmal verabreicht werden oder sie kann auf mehrere, zum Beispiel zwei, drei oder vier Verabreichungen aufgeteilt werden.

Experimenteller Teil

25

Liste der Abkürzungen

DMAP 4-Dimethylaminopyridin.

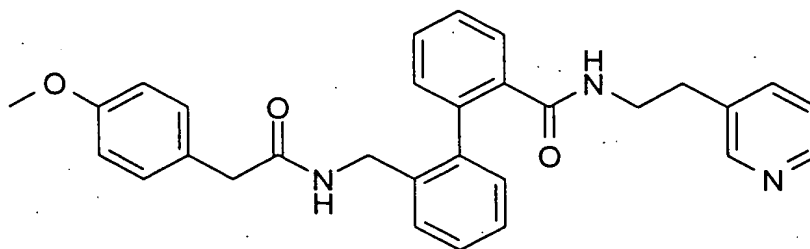
EDAC N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid

30 HOBT 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

RT Raumtemperatur

THF Tetrahydrofuran

Beispiel 1: 2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid



Zu einer Lösung von 37,8 g (0,11 mol) 2'-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-

5 biphenyl-2-carbonsäure (Brandmeier, V.; Sauer, W.H.B.; Feigel, M. ; Helv. Chim.

Acta 1994, 77(1), 70-85) in 550 ml THF wurden 15,5 g (0,115 mol) HOBT und 21,9 g (0,115 mol) EDAC zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 45 min bei

Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 14,0 g (0,115 mol) 3-(2-Aminoethyl)-pyridin zugegeben und es wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von 400

10 ml Wasser und 500 ml Essigester und intensivem Rühren, wurden die Phasen

getrennt. Die organische Phase wurde 1mal mit 400 ml gesättigter

Natriumchloridlösung und 2mal mit je 400 ml gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat in Gegenwart von Aktivkohle wurde filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

15 Das erhaltene Zwischenprodukt (40,7 g) wurde in 600 ml Methylenchlorid gelöst und

dann wurden 100 ml Trifluoressigsäure langsam zugetropft. Nach Rühren über

Nacht wurde die Reaktionsmischung in Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde

mit 250 ml Essigester versetzt und erneut eingeeengt, um überschüssige

Trifluoressigsäure herauszudestillieren. Zu dem erhaltenen Rohprodukt gelöst in 170

20 ml Methylenchlorid wurden 72,8 ml (530 mmol) Triethylamin zugetropft und 1 g

DMAP hinzugefügt. Anschließend wurden bei 5 - 10°C 18,7 g (100 mmol) 4-

Methoxyphenylelessigsäurechlorid innerhalb von 30 min zugetropft, und der Ansatz

wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 150 ml Wasser

und intensivem Rühren wurden die Phasen getrennt und die organische Phase

25 wurde 1mal mit 100 ml Natriumchlorid-Lösung, 1mal mit 25 ml 1M Salzsäure und

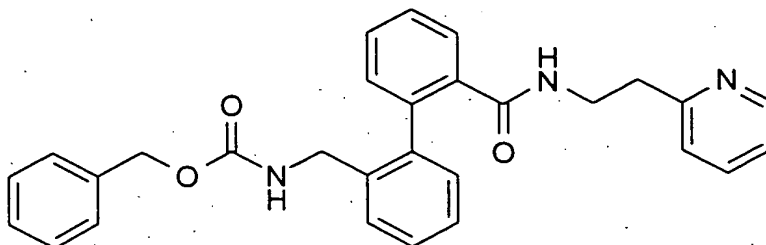
2mal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach

Trocknen über Magnesiumsulfat und Aktivkohle, wurde im Vakuum eingeeengt. Das

erhaltene Öl wurde in Acetonitril heiß gelöst und langsam auskristallisieren gelassen.

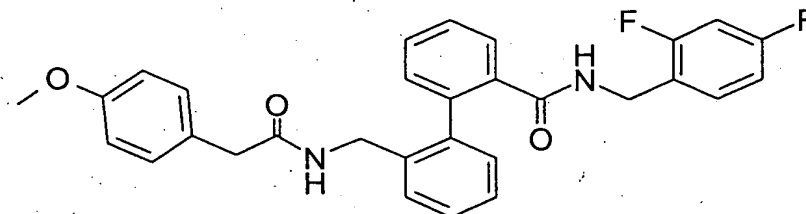
Es wurden 21,5 g 2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid, Schmelzpunkt 116°C, erhalten.

5 Beispiel 2 : 2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



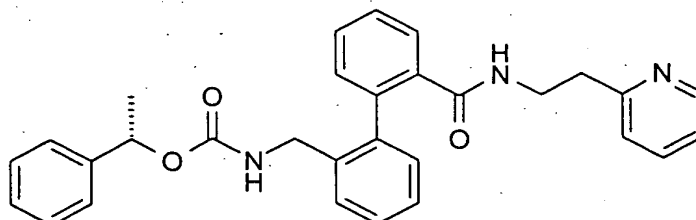
Die Verbindung wurde erhalten gemäß der in WO 0125189 angegebenen Synthesevorschrift.

10 Beispiel 3: 2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid



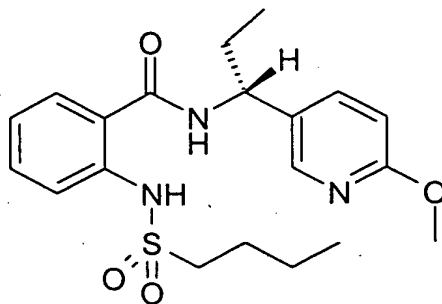
Die Verbindung wurde erhalten gemäß der in WO 0125189 angegebenen Synthesevorschrift.

Beispiel 4: (S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid



Die Verbindung wurde erhalten gemäß der in WO 0125189 angegebenen Synthesevorschrift.

Beispiel 5: 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid



5 a) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoesäure

Zu einer Suspension von 20 g (146 mmol) 2-Aminobenzoesäure in 250 ml Wasser wurden 20 g (188 mmol) Natriumcarbonat zugefügt. Anschließend wurden 11,4 g (72,8 mmol) Butylsulfonylchlorid zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 9,6 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoesäure.

b) 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin

Zu einer Lösung von 10,2 ml Butyllithium (2,5 M Lösung in Hexan; 25,5 mmol) in 50 ml Diethylether wurden bei -70°C 3 ml (23,2 mmol) 5-Brom-2-methoxypyridin zugegeben. Nach 10 min wurden 1,4 ml (19,5 mmol) Propionitril zugegeben. Nach 2 Stunden bei -70°C wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurden 2,2 g Natriumsulfat Dekahydrat zugesetzt und 1 Stunde Rühren gelassen. Nach anschließender Zugabe von 5 g Magnesiumsulfat wurde nach kurzem Rühren von den Salzen abfiltriert und das Filtrat wurde eingengt. Der Rückstand wurde in 70 ml Methanol gelöst und bei 0°C wurden 1,1 g (28 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach Rühren über Nacht, wurde die Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 gestellt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit 10 ml Wasser versetzt, und einmal mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit Natriumhydrogencarbonat gesättigt, im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der

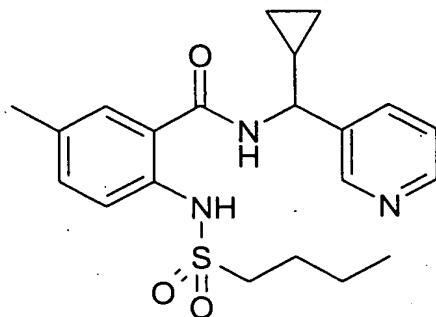
Essigesterextrakte wurden 1,4 g razemisches 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin erhalten.

c) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid

- 5 Zu einer Lösung von 8,0 g (31,1 mmol) 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-benzoesäure in 250 ml Tetrahydrofuran wurden 4,4 g (32,7 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol und 6,3 g (32,7 mmol) N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid zugefügt und die Reaktionsmischung wurde 90 min gerührt. Dann wurde eine
- 10 Lösung von 5,4 g (32,7 mmol) razemisches 1-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-propylamin in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 250 ml Wasser versetzt und mit 300 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde 5mal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogen-
- carbonatlösung extrahiert und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhielt 9,0 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid.
- 15 Die Trennung der Enantiomere erfolgte durch präparative HPLC auf einer Chiralpak ADH Säule (250x4,6 mm); Eluent: Heptan / Ethanol / Methanol 10:1:1; Temperatur: 30°C; Flußrate: 1ml /min. Als erstes wurden bei einer Retentionszeit von 5,9 min 4,0 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid eluiert. Nach einer Mischfraktion wurden bei einer Retentionszeit von 7,2 min 3,0 g
- 20 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(S)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid erhalten.

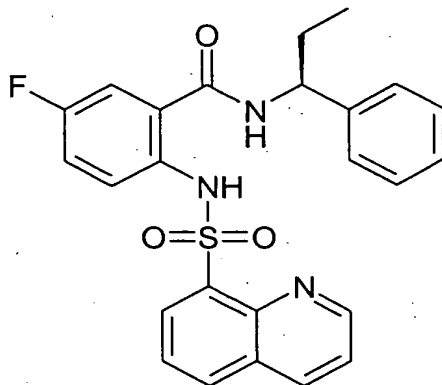
- 2 g des 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamids wurden in 9 ml Isopropanol in der Hitze gelöst, dann wurden 8 ml
- 25 warmes Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung wurde über Nacht langsam abkühlen gelassen. Nach Absaugen bei 0°C wurden 1,5 g 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid als farblose nadelförmige Kristalle erhalten; Schmelzpunkt 97°C.

- 30 Beispiel 6: 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methylbenzamid



Die Verbindung wurde erhalten gemäß der in WO 02088073 angegebenen Synthesevorschrift.

5 Beispiel 7: (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid



a) 5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-benzoesäure

Eine Reaktionsmischung aus 10,0 g (64 mmol) 5-Fluor-2-amino-benzoesäure, 16,3 g (193 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 16,3 g 8-Chinolinsulfonylchlorid in 325 ml Wasser und 325 ml Essigester wurde über Nacht bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und 1-mal mit 50 ml Essigester extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit konz. Salzsäure sauer gestellt und 2 h gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, im Vakuum getrocknet und man erhielt 19,5 g 5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-benzoesäure.

b) 5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid

Aus 5,5 g (15,9 mmol) 5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-benzoesäure und 2,3 g (16,7 mmol) (S)-Phenylpropylamin wurden gemäß der Vorschrift in WO02100825 5,7 g der Titelverbindung erhalten.

Fp.: 163°C.

Beispiel 8: (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid-Natriumsalz

Zu einer Lösung von 5 g der Verbindung des Beispiels 7 in 120 ml Essigester wurden 2 ml einer 30-prozentigen Natriummethanolatlösung gegeben. Das ausgefallene Natriumsalz wurde abgesaugt und aus 25 ml Ethanol umkristallisiert und man erhielt 3,3 g der Titelverbindung.

Pharmakologische Untersuchungen

Bestimmung der Aktivität auf den Kv1.5-Kanal

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 kodierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

Beispiel Nr.	IC50 [μ M]
1	4,7
2	0,7
3	1,4
4	0,2
5	10
6	1,0
7	1,1

Untersuchung der Refraktärzeit an normalen Ziegen und an Ziegen, mit remodellierten Vorhöfen

5
An chronisch instrumentierten Ziegen wurden die elektrophysiologischen Effekte der Verbindung des Beispiels 1, des IK_r -Kanalblockers Ibutilide und der Kombination von der Verbindung des Beispiels 1 und Ibutilide untersucht. Die Versuche wurden durchgeführt an normalen Vorhöfen von gesunden Ziegen, sowie an Vorhöfen, bei denen aufgrund eines 1 – 4 tägigen bestehenden atrialen Flimmerns ein sogenanntes elektrisches Remodelling vorlag. Dieses elektrische Remodelling, das die Situation am Patienten widerspiegelt, wurde erreicht durch repetitive atriale Stimulationen wie publiziert von Wijffels et al (Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronical instrumented goats. Circulation 1995, 92, 1954-68).

15
Nach Infusion von 0,9% Kochsalzlösung über 30 min zur Kontrolle wurden die Substanzen Ibutilide und die Verbindung des Beispiels 1 zum einen in Monotherapie und zum anderen in Kombination der beiden Wirkstoffe an 7 normalen Ziegen (d. h. ohne induziertes Vorhofflimmern) durch intravenöse Infusion verabreicht und die atriale effektive Refraktärzeit (AERP) bestimmt. Bei der Monotherapie wurde über die Zeitdauer von 60 Minuten 0.12 mg Ibutilide pro kg Körpergewicht verabreicht (0.002 mg pro kg pro Minute). In der Kombination wurden über die Dauer von 120 Minuten 6 mg der Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht verabreicht (3mg pro kg pro Stunde), wobei nach 60 Minuten zusätzlich 0.12 mg Ibutilide pro kg

pro Stunde für die Dauer von 60 Minuten verabreicht wurden. Die Infusion der Verbindung des Beispiels 1 wurde insgesamt über 120 min durchgeführt.

Die Ergebnisse der Messungen der atrialen effektiven Refraktärzeit (AERP) bei einer Zykluslänge von 400 ms in normalen (a) und remodellierten (b) Vorhöfen von 7 Ziegen sind in Tabelle 1 zusammengefasst und Fig. 1a/b dargestellt. Ibutilide alleine verlängerte die AERP um 26 ms (n=7) und die Verbindung des Beispiels 1 um 47 ms (n=7). Diese Verlängerungen waren statistisch signifikant ($p < 0.001$) gegenüber dem Kontrollwert 159 ms (vor Substanzgabe). Die Kombination beider Substanzen wurde getestet, indem wie oben beschrieben nach der Infusion der Verbindung des Beispiels 1 über eine Stunde zusätzlich Ibutilide verabreicht wurde. Wie aus Fig. 1a zu ersehen ist, ergab sich nach der kombinierten Gabe eine Zunahme der AERP um 75 ms (n=7). Man erkennt, dass bei der kombinierten Gabe die Effekte additiv sind.

	control (ms)	Ibutilide (ms)	Verbindung des Beispiels 1 (ms)	Verbindung des Beispiels 1 +Ibutilide (ms)
Non-remodelled	159 ± 17	185 ± 24	206 ± 29	234 ± 31
Remodeled	93 ± 20	98 ± 21	160 ± 20	188 ± 31

Tabelle 1: Mittelwert ± SD der effektiven atrialen Refraktärzeiten, gemessen an 7 Tieren.

Das gleiche Infusionsschema wurde an denselben Tieren wiederholt, nachdem elektrische Remodellierung durch induziertes Vorhofflimmern von 1 bis 4 Tagen erzeugt wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst und in Fig. 1b dargestellt. Es ist zu erkennen, dass in diesen Tieren die AERP unter Kontrollbedingungen nur noch 93 ms (n=7) betrug. Nach Gabe von Ibutilide betrug die Verlängerung des AERP 5 ms (n=7) und die von Verbindung des Beispiels 1 67 ms (n=7). Nach kombinierter Gabe wurde eine Zunahme des AERP um 95 ms (n=7) beobachtet.

Aus diesen Versuchen ist somit folgendes zu erkennen. Der positive Effekt auf den AERP bei Verabreichung von Ibutilide ist bei remodelliertem Vorhof deutlich geringer als bei normalen Vorhof. Dieser Effekt ist bei der Verabreichung von der Verbindung des Beispiels 1 bei remodelliertem Vorhof deutlich größer als bei normalem Vorhof.

- 5 Bei der kombinierten Gabe von Ibutilide und der Verbindung des Beispiels 1 ist der Effekt auf den AERP bei remodelliertem Vorhof deutlich größer als beim normalen Vorhof und auch deutlich größer als additive Effekte der beiden einzelnen Wirkstoffe, was die synergistische Wirkung der Kombination beweist.

10 Untersuchung der Kardioversion an chronisch flimmernden Ziegen

Es wurden Versuche an zwei Ziegen durchgeführt, die sich in persistierendem Vorhofflimmern von mehr als 45 Tagen befanden. Nach Infusion von 0,9% Kochsalzlösung über 30 min zur Kontrolle wurde einer Ziege die Verbindung des Beispiels 1 der Reihe nach (jeweils im Abstand von Tagen) in Mengen von jeweils 0.0 (Kontrolle), 0.1, 0.3, 1, 3 und 10 mg pro kg Körpergewicht und pro Stunde über eine Dauer von 90 Minuten infundiert, wobei nach 60 Minuten zusätzlich 2 mg Ibutilide pro Kilogramm Körpergewicht in einem Zeitintervall von 30 min verabreicht wurde.

20

Analog wurden einer zweiten Ziege nach 60 Minuten Verabreichung verschiedener Mengen der Verbindung des Beispiels 1 (jeweils 0.0 (Kontrolle), 0.1, 0.3, 1, 3 und 10 mg pro kg Körpergewicht und pro Stunde jeweils im Abstand von Tagen) zusätzlich 10 µg Dofetilide pro kg Körpergewicht in einem Zeitintervall von 30 Minuten anstelle von Ibutilide verabreicht.

25

- Die Zeitpunkte der Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern (AF) durch die Gabe der Verbindung des Beispiels 1 mit Ibutilide bzw. der Verbindung des Beispiels 1 mit Dofetilide sind in den Tabellen 2 und 3 bei verschiedenen Dosierungen der Verbindung des Beispiels 1 (0.0, 0.1, 0.3, 1, 3 und 10 mg pro kg Körpergewicht und pro Stunde) dargestellt.
- 30

Dosierung der Verbindung des Beispiels 1					
0mg/kg/h	0.1mg/kg/h	0.3mg/kg/h	1mg/kg/h	3mg/kg/h	10mg/kg/h
Zeitpunkte (Minuten)					
		82.00	71.00	65.55	42.00
		88.00	71.30	68.10	50.00
			72.00	68.20	74.24
			74.00	69.49	74.30
			77.00	69.55	74.34
			79.00	70.50	74.42
			81.00	71.26	74.50
			81.10	71.43	74.58
			82.10	71.56	75.10
			84.00	72.09	76.55
			84.30	72.20	77.00
			84.50	72.36	77.30
			85.00	73.14	77.35
			85.30	74.00	77.40
				74.20	78.10
				74.29	78.20
				74.39	78.30
				75.00	78.35
				75.10	78.48
				75.40	79.10
				75.43	79.20
				75.48	79.30

Tabelle 2: Auftreten der Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern (AF) nach jeweiliger Reinduktion des Vorhofflimmerns bei verschiedenen Dosierungen der Verbindung des Beispiels 1 und bei zusätzlicher Infusion von Ibutilide nach 60 Minuten (Zeitpunkte in Minuten gemessen ab Beginn der Infusion der Verbindung des Beispiels 1)

Dosierung der Verbindung des Beispiels 1					
0mg/kg/h	0.1mg/kg/h	0.3mg/kg/h	1mg/kg/h	3mg/kg/h	10mg/kg/h
Zeitpunkte (Minuten)					
				65.50	83.00
				66.10	83.30
				70.57	84.30
				73.45	84.37
				73.55	85.22
				74.30	85.34
				75.20	85.47
				75.50	85.50
				76.40	85.58
				79.40	86.14
				80.40	
				81.09	
				81.30	

Tabelle 3: Auftreten der Kardioversion von persistierendem Vorhofflimmern (AF) nach jeweiliger Reinduktion des Vorhofflimmerns bei verschiedenen Dosierungen der Verbindung des Beispiels 1 und bei zusätzlicher Infusion von Dofetilide nach 60 Minuten (Zeitpunkte in Minuten gemessen ab Beginn der Infusion der Verbindung des Beispiels 1)

In Fig.2 und Fig.3 sind die Messungen der Zykluslänge des atrialen Flimmerns (AFCL) nach kombinierter Gabe von Ibutilide und der Verbindung des Beispiels 1 bzw. nach kombinierter Gabe von Dofetilide und der Verbindung des Beispiels 1 dargestellt. Die Messungen des AFCL und der Kardioversion erfolgten nebeneinander.

Die Tabellen 2 und 3 demonstrieren ebenso wie Fig.2 und 3, dass die Gabe von Kochsalzlösung, d.h. von 0.0 mg Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht

und pro Stunde, keinen signifikanten Effekt in Bezug auf die AFCL und die Kardioversion verursacht.

- Ibutilide allein führt nur zu einer sehr geringen Zunahme der AFCL von 94 ms auf 101 ms (Fig.2, 0.0mg/kg/h, Gabe von Ibutilide nach 60 Minuten). Nach Behandlung mit 3 mg der Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht pro Stunde verlängert die gleiche Dosis von Ibutilide (2 mg pro kg Körpergewicht pro 30 Minuten) die AFCL um 50 ms (von 147 ms auf 197 ms). In der Monotherapie mit der Verbindung des Beispiels 1 war es erst durch Gabe von 10 mg der Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht pro Stunde möglich, eine Kardioversion herbeizuführen (Tabelle 2). Im Gegensatz hierzu führten bei der Kombination mit Ibutilide bereits die niedrigeren Dosen von 0.3, 1, und 3 mg der Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht pro Stunde zur Terminierung des Vorhofflimmerns (Tabelle 2).
- Ähnliche Ergebnisse wurden mit Dofetilide erzielt. Fig. 3 und Tabelle 3 zeigen, dass nach Infusion von 10 µg Dofetilide pro kg Körpergewicht über 30 min ohne die Verbindung des Beispiels 1 die AFCL nur um 14 ms (von 92 ms auf 106 ms) ansteigt und eine Kardioversion nicht eintritt. Die Infusion von der Verbindung des Beispiels 1 in den verschiedenen Dosen (0.1, 0.3, 1, 3 oder 10) allein führt zu einer dosisabhängigen Zunahme der AFCL, aber nicht zur Kardioversion. Erst unter der Kombination von der Verbindung des Beispiels 1 und Dofetilide bewirken die Dosen von 3 und 10 mg der Verbindung des Beispiels 1 pro kg Körpergewicht und pro Stunde eine Terminierung des Vorhofflimmerns (Tabelle 3).
- Aus diesen Versuchen ist also erkennbar, dass eine Kombination von der Verbindung des Beispiels 1 mit Ibutilide oder Dofetilide bei niedrigen Dosen von der Verbindung des Beispiels 1 und sehr niedrigen Dosen Ibutilide oder Dofetilide zu einer Kardioversion und damit zu einer Terminierung des Flimmerns führt.
- In den Zeichnungen wurden folgende Beschriftungen und Kennzeichnungen vorgenommen:

Fig.1a/b: Messung der atrialen effektiven Refraktärzeit (AERP) bei einer Zykluslänge von 400 ms in normalen (a) und remodellierten (b) Vorhöfen von Ziegen (n=7) nach kombinierter Gabe von Ibutilide und Verbindung des Beispiels 1.

Y-Achse: AERP in ms

5 X-Achse: verabreichtes Präparat

Fig.2: Messung der Zykluslänge des atrialen Flimmerns (AFCL) nach kombinierter Gabe von Ibutilide und der Verbindung des Beispiels 1

Y-Achse: AFCL in ms

10 X-Achse: Zeit in Minuten

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde in folgenden Mengen infundiert:

10 mg/kg/h

3 mg/kg/h

1 mg/kg/h

15 0.3 mg/kg/h

0.1 mg/kg/h

0.0 mg/kg/h (Kontrolle)

Fig.3: Messung der Zykluslänge des atrialen Flimmerns (AFCL) nach kombinierter

20 Gabe von Dofetilide und der Verbindung des Beispiels 1

Y-Achse: AFCL in ms

X-Achse: Zeit in Minuten

Die Verbindung des Beispiels 1 wurde in folgenden Mengen infundiert:

10 mg/kg/h

25 3 mg/kg/h

1 mg/kg/h

0.3 mg/kg/h

0.1 mg/kg/h

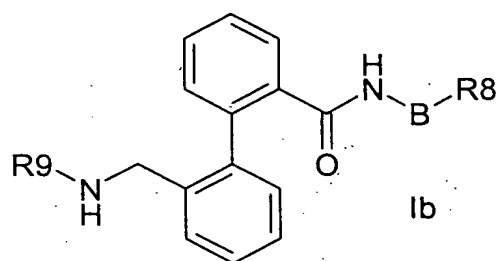
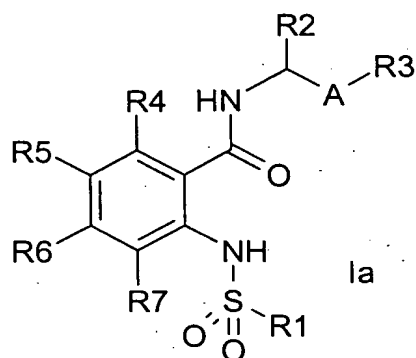
0.0 mg/kg/h (Kontrolle)

30

Patentansprüche

5

1. Kombination aus einem oder mehreren IK_P -Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib



10

worin bedeuten

R(1) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen oder Chinolinyll,

R(2) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;

R(3) Phenyl oder Pyridyl,

15

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 , Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

A $-C_nH_{2n}-$;

n 0, 1 oder 2;

20

R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF_3 , OCF_3 , CN, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

B $-C_mH_{2m}-$;

m 1 oder 2;

25

R(8) Alkyl mit 2 oder 3 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2

Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃,

Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(9) C(O)OR(10) oder COR(10);

R(10) -C_xH_{2x}-R(11);

5 x 0, 1 oder 2;

R(11) Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten

ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder

3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

10 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen.

2. Kombination aus einem oder mehreren IK_r-Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder physiologisch verträglicher Salze davon nach Anspruch 1, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt sind

15 aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Azimilide, Amiodarone, E4031, Clofilium, Ambasilide, MS551, Tedisamil, Bertosamil oder Quinidin.

3. Kombination aus einem oder mehreren IK_r-Kanalblockern und aus einer oder

20 mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder physiologisch verträglicher Salze davon nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei die IK_r-Blocker

ausgewählt sind aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin.

25 4. Kombination aus einem oder mehreren IK_r-Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder physiologisch

verträglicher Salze davon nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin ist

30 und wobei die Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib ausgewählt sind aus der Gruppe

2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid,

2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-
5 benzylamid,

(S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid,

10 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und/oder deren physiologisch verträglichen Salzen.

5. Kombination aus IK_F -Kanalblockern und aus Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Komponenten auch
15 in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen können, enthaltend:

2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Ibutilide,

2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Dofetilide,

20 2'-[[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Ibutilide,

25 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Amiodarone,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Ibutilide,

30 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Amiodarone,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Ibutilide,
 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und
 Dofetilide
 oder

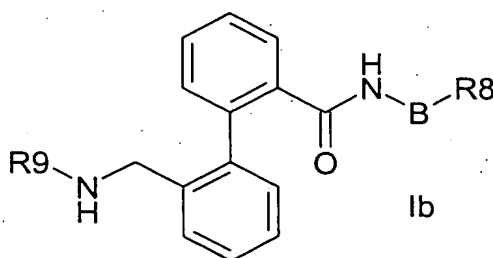
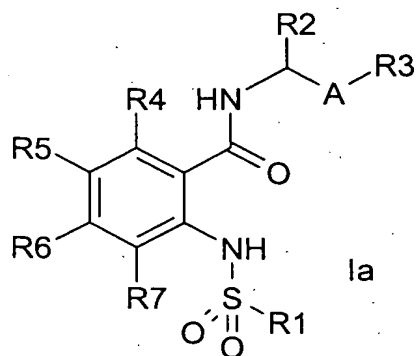
- 5 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid
 und Amiodarone

6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel

- 10 la und/oder Ib und/oder physiologisch verträglicher Salze davon gemäß eines oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 5 als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

- 15 7. Erzeugnis, enthaltend eine Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanalblockern und aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel la und/oder Ib und/oder physiologisch verträglicher Salze davon gemäß eines oder mehrerer der Ansprüche 1 bis 5 zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem
 20 Flattern.

8. Verwendung eines oder mehrerer IK_r -Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel la und/oder Ib



- 25 und/oder physiologisch verträglicher Salze davon, zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern,

worin bedeuten

R(1) Alkyl mit 3, 4 oder 5 C-Atomen oder Chinolinyll,

R(2) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder Cyclopropyl;

R(3) Phenyl oder Pyridyl,

- 5 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

A -C_nH_{2n}- ;

n 0, 1 oder 2;

- 10 R(4), R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CF₃, OCF₃, CN, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

B -C_mH_{2m}- ;

m 1 oder 2;

- 15 R(8) Alkyl mit 2 oder 3 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

R(9) C(O)OR(10) oder COR(10);

- 20 R(10) -C_xH_{2x}-R(11) ;

x 0, 1 oder 2;

R(11) Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder

- 25 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1, 2 oder 3 C-Atomen.

9. Verwendung eines oder mehrerer IK_r-Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder
- 30 Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern nach Anspruch 8, wobei die IK_r-Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe

Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Azimilide, Amiodarone, E4031, Clofilium, Ambasilide, MS551, Tedisamil, Bertosamil oder Quinidin.

10. Verwendung eines oder mehrerer IK_r -Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern nach Anspruch 8 und/oder 9, wobei die IK_r -Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin.

11. Verwendung eines oder mehrerer IK_r -Kanalblocker zusammen mit einer oder mehreren Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10, wobei die IK_r -Blocker ausgewählt sind aus der Gruppe Dofetilide, Ibutilide, Almokalant, dl-Sotalol, d-Sotalol, Amiodarone oder Quinidin und wobei die Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib ausgewählt sind aus der Gruppe

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid,

2'-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetylamino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-2,4-difluor-benzylamid,

(S)-2'-(α -Methyl-benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-biphenyl-2-carbonsäure-2-(2-pyridyl)-ethylamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl-benzamid,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und/oder deren physiologisch verträglichen Salze.

12. Verwendung folgender Kombinationen aus IK_r -Kanalblockern zusammen mit Verbindungen der Formel Ia und/oder Ib zur Herstellung eines Medikamentes zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern nach einem

oder mehreren der Ansprüche 8 bis 11, wobei die Komponenten auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen können:

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Ibutilide,

- 5 2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Dofetilide,

2'-{[2-(4-Methoxy-phenyl)-acetyl-amino]-methyl}-biphenyl-2-carbonsäure-(2-pyridin-3-yl-ethyl)-amid und Amiodarone,

- 10 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Ibutilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Dofetilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-[1(R)-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propyl]-benzamid und Amiodarone,

- 15 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Ibutilide,

2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Dofetilide,

- 20 2-(Butyl-1-sulfonylamino)-N-(cyclopropyl-pyridin-3-yl-methyl)-5-methyl- benzamid und Amiodarone,

(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Ibutilide

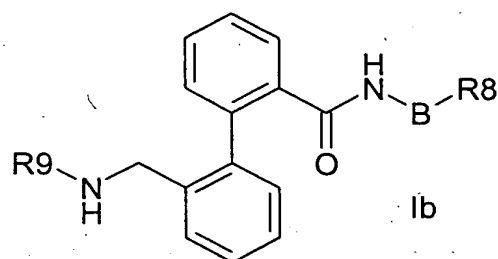
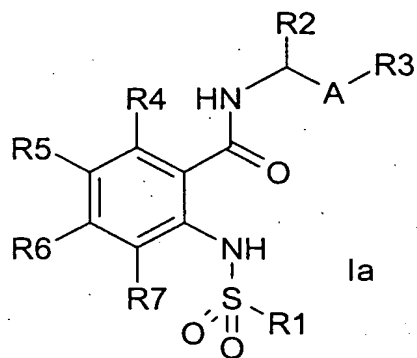
(S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Dofetilide

oder

- 25 (S)-5-Fluor-2-(chinolin-8-sulfonylamino)- N-(1-phenyl-propyl)-benzamid und Amiodarone.

Zusammenfassung

- 5 Die Erfindung betrifft die Kombination aus einem oder mehreren IK_r -Kanal-Blockern und aus einem oder mehreren Kv1.5-Blockern, insbesondere Phenylcarbonsäureamiden der Formel Ia und/oder Ib



- 10 und/oder pharmazeutisch verträglichen Salzen davon, und die Verwendung der Kombination zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien.

15

20

1 / 3

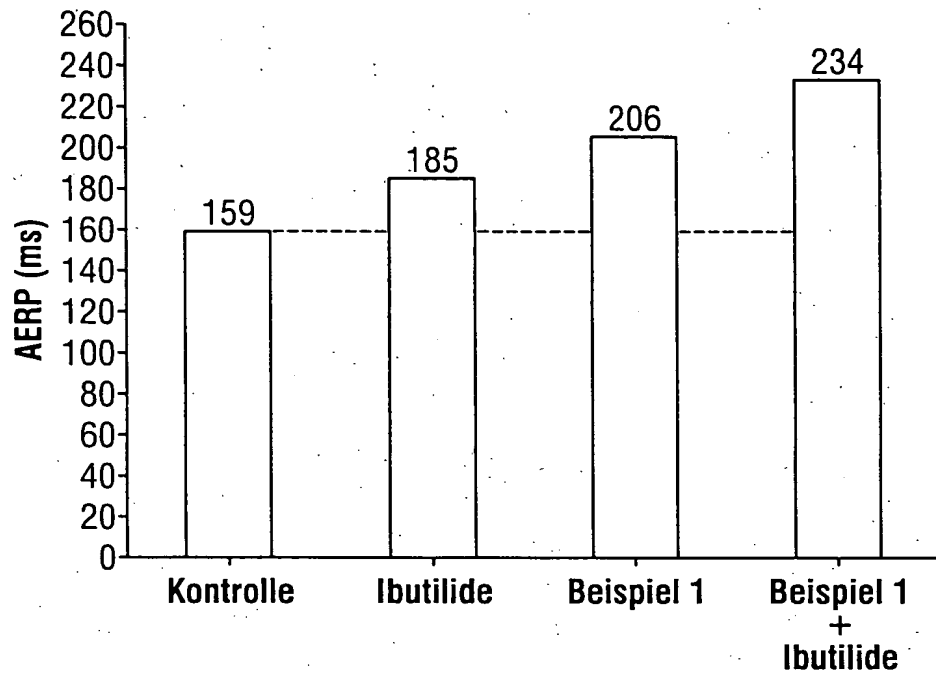
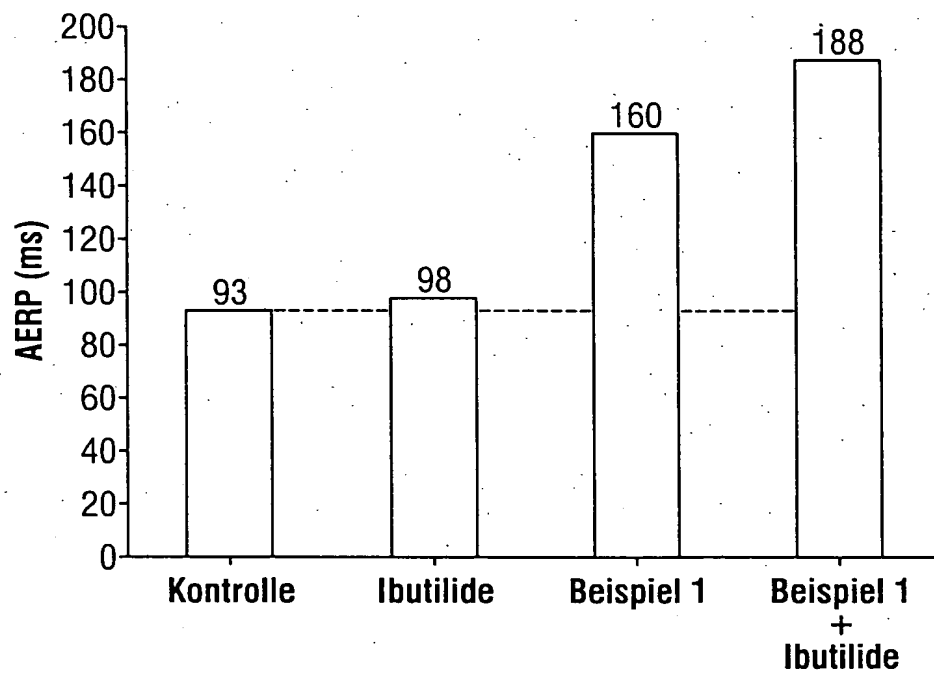
Fig. 1a***Fig. 1b***

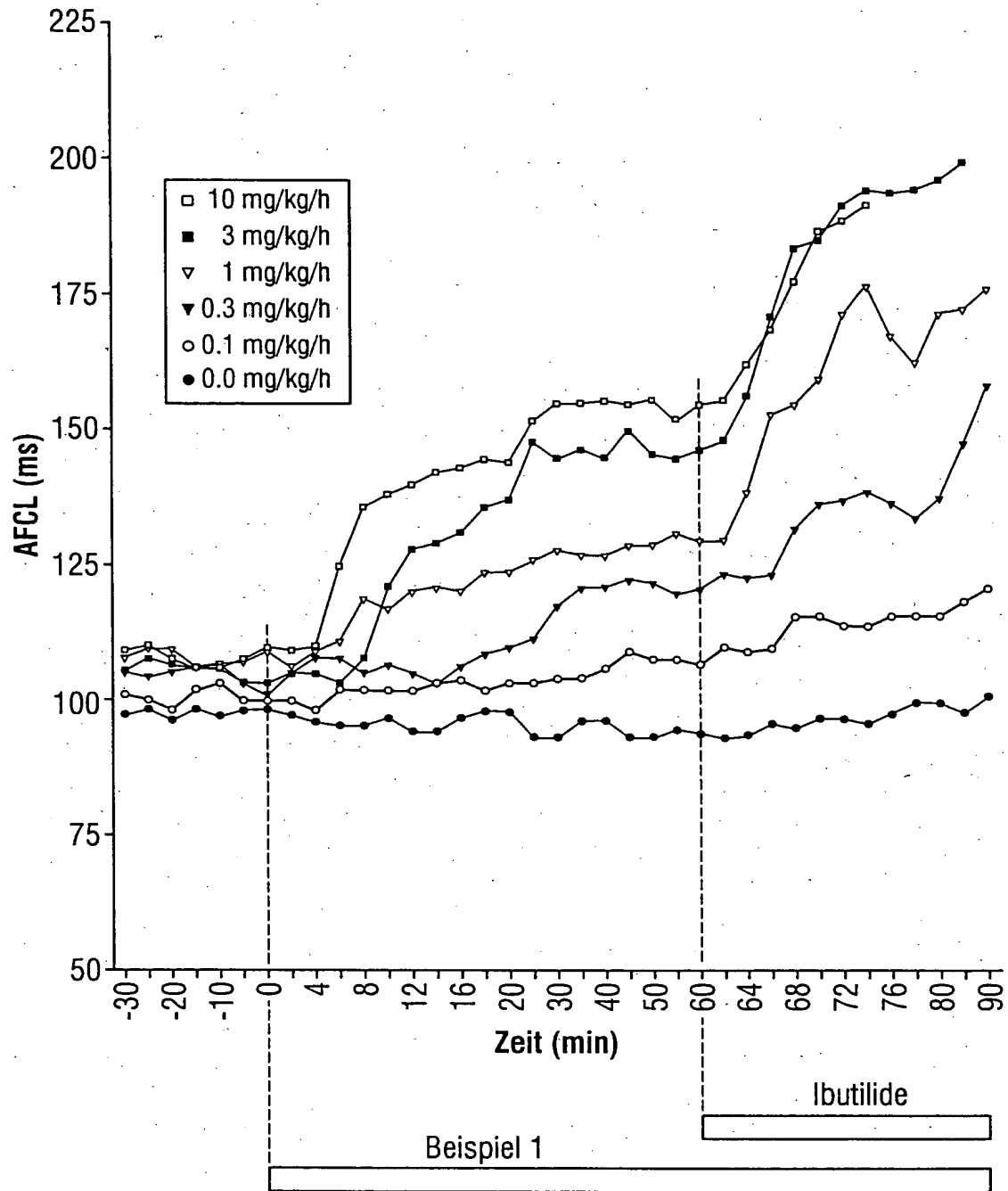
Fig. 2

Fig. 3